

Nitroglycerinの抗狭心症作用と耐性の研究 : 冠心血行動態と動静脈血中濃度、血中c-GMP濃度と の関係

著者	大林 靖典
発行年	1991-03-23
URL	http://hdl.handle.net/10422/1811

氏名・(本籍)	大 林 靖 典 (滋賀県)
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	論医博第84号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日	平成3年3月23日
学位論文題目	Nitroglycerin の抗狭心症作用と耐性の研究 — 冠心血行動態と動静脈血中濃度、血中 c-GMP 濃度との関係 —

審 査 委 員	主査 教授	森 渥 視
	副査 教授	木之下 正 彦
	副査 教授	戸 田 昇

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

nitroglycerin (NTG) は約 100 年以上前より抗狭心症薬として臨床に用いられており、最近 は持続静注薬の開発により心不全、高血圧、不安定狭心症などにも用いられている。また NTG は用量依存的血行動態作用があるといわれているが、その血行濃度と作用の関係、second messenger であるといわれている c-GMP の血中濃度との関係、耐性の問題などについては十分に知られていない。そこでこの薬の冠心血行動態への作用を血中濃度、c-GMP、耐性との関係より検討した。

〔方 法〕

(Protocol 1) 43 例の無投薬中の陳旧性心筋梗塞患者に NTG を $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の低用量より持続静注し段階的に増量し、各段階ごとに血行動態測定と冠動脈造影を行った 43 例中 24 例に DSA 法による左室造影を行った。43 例中 20 例に大動脈、大腿静脈、肘静脈より採血し NTG の血中濃度を測定した。43 例中 10 例に動静脈血中 c-GMP 濃度を測定した。

(Protocol 2) 9 例の狭心症患者に NTG 0.3 mg 舌下投与し、経時的に血行動態と大動脈、大腿静脈血中濃度を測定した。

(Protocol 3) 15 例の心不全、狭心症患者に NTG を 24 時間以上、一定量持続静注投与し、経時的に血行動態と、10 例に動静脈血中濃度を、7 例に動静脈血中 c-GMP 濃度を測定した。

〔結 果〕

Protocol 1 の NTG 持続静注にて、心外膜冠動脈は $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の低用量より用量依存的拡張、肺動脈楔入圧は低用量より用量依存的減少を認めたが、ともに高用量では頭打ちとなった。大動脈圧は比較的高用量より用量依存的減少を認めた。左室前負荷である左室拡張末期容量、左室後負荷である左室収縮末期壁応力はともに用量依存的減少を認めたが、拡張末期用量は低用量で、収縮末期壁応力は高用量で、より変化した。

Protocol 1 の NTG 静注、Protocol 2 の舌下投与ともに動静脈血中濃度、大腿静脈-肘静脈間に著明な血中濃度差、末梢血管床での NTG の著明な除去率 (extraction ratio) $\{(\text{動脈血中濃度}-\text{静脈血中濃度})/\text{動脈血中濃度}\}$ を認めた。

Protocol 1 による冠拡張率、肺動脈楔入圧、大動脈圧などの変化率と動脈血中濃度とは静脈濃度に依存せず、有意な相関を認めた。しかし静脈と血行動態変化率との関係は偏相関分析により動静脈相関による二次的な相関だと認められた。

Protocol 3 の NTG 長時間持続静注投与により動脈圧、肺動脈楔入圧は 6 時間まで有意に減少していたが、12 時間以後は投与前値に戻り血行動態的耐性が出現した。長時間持続投与により動静脈血中濃度は、有意でないがともに徐々に上昇し、24 時間後、末梢血管床での動静脈除去率は有意に減少した。

Protocol 1 の NTG の投与により c-GMP の末梢血管床での分泌率 $\{(\text{静脈血中濃度}-\text{動脈血中濃度})/\text{動脈血中濃度}\}$ は用量依存的に増加したが、Protocol 3 の NTG の長時間投与により 6 時間まで増加していた c-GMP の分泌率は、12 時間以後減少した。

〔考 察〕

NTG の冠拡張作用、前負荷軽減作用は低用量よりみられ、後負荷軽減作用はより高用量でみられる。

非耐性時に NTG 投与により著明な動静脈血中濃度差、採血部位による静脈血中濃度差を認め、末梢血管床での c-GMP 分泌率は増加した。これは末梢血管による著明な NTG の取り込み代謝-血管拡張反応が考えられた。

非耐性時に NTG の動脈血中濃度と血行動態の変化率とは静脈濃度に依存せず有意な相関を認めたことにより、血中濃度と血行動態の相関の指標としては静脈より動脈血中濃度が優れていると思われた。

長時間投与により血行動態耐性の出現と同時に動静脈血中濃度差、除去率の減少、c-GMP 分泌率の減少を認め、末梢血管による NTG の取り込み代謝の減少が考えられた。

〔結 語〕

NTG の冠心行動態に対する作用は用量依存性が認められた。

NTG には著明な動静脈血中濃度差が認められ、血行動態に対する作用と動脈血中濃度はよい

相関が認められた。

NTGは生体内において末梢血管で取り込まれ、代謝され、c-GMPを産生し、血管反応を示し、長時間静注によりこれが減弱すると思われた。

学位論文審査の結果の要旨

抗狭心症薬であるニトログリセリンは従来舌下投与が行われていたが、近年持続静注薬としても用いられている。本研究は、その冠状動脈および心血行動態への作用と血中濃度、セカンドメッセンジャーであるサイクリックGMPの血中濃度との関係を、短時間投与（15分間、5用量）と長時間投与（24時間）とにつき検討したものである。

対象とした症例は、短時間静注投与群として陳旧性心筋梗塞患者43例、舌下投与群として狭心症患者9例、長時間投与群として慢性うっ血性心不全症例15例の合計67例である。

ニトログリセリンの短時間投与例では心外膜冠動脈は低用量より用量依存性の拡張を示した。左室前負荷である肺動脈楔入圧、左室拡張末期容積も低用量より用量依存性に減少し、ともに高用量では変化がみられなくなった。左室後負荷である大動脈圧および左室収縮末期壁応力は比較的高用量より用量依存性の減少を認めた。ニトログリセリンの短時間投与時には、舌下、静注ともに著明な動静脈血中濃度差と末梢血管床でのサイクリックGMPの産出率 $\{(\text{静脈血中濃度}-\text{動脈血中濃度})/\text{動脈血中濃度}\}$ の用量依存的増加を認めた。

長時間持続静注投与では動脈圧、肺動脈楔入圧は6時間まで有意に減少し、12時間以内に投与前値に回復した。ニトログリセリンの長時間投与により動静脈血中濃度はともに徐々に上昇し、動静脈血中濃度較差は減少した。末梢血管床でのサイクリックGMPの産出率は投与6時間まで増加したが、12時間以後前値に復した。この事より、12時間以上の長時間投与では、ニトログリセリンに対する耐性が生じると考えられる。

以上より、ニトログリセリンはヒトの生体内において末梢血管に取り込まれ、サイクリックGMPを産出して、血管拡張作用を示すが、長時間投与では、これらの反応が減弱する事が明らかになった。ニトログリセリンの著明な動静脈血中濃度差、末梢血管床での取り込みは、これまでも動物実験で認められているが、本研究のごとく系統的な臨床研究の報告はみられない。本論文は、硝酸薬に対する耐性の発現をヒトで系統的に明確に示した基礎的研究であり、医学博士を授与するに値するものと認める。